

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-17360

(43)公開日 平成5年(1993)1月26日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 33/08		8314-4C		
9/14	L	7329-4C		
31/23		8413-4C		
33/12		8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4(全 5 頁)

(21)出願番号	特願平3-194766	(71)出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22)出願日	平成3年(1991)7月8日	(72)発明者	戸矢 和利 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内
		(72)発明者	村上 正人 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内
		(72)発明者	野口 豪 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友 製薬株式会社内

(54)【発明の名称】 ゲファルナート含有固形製剤の調製法

(57)【要約】

【目的】 保存時経時的にゲファルナートのにじみ出しのない、さらに服用後の舌ざわりが良好なゲファルナート含有固形製剤を提供する。

【構成】 (1)ゲファルナート及び(2)制酸性を有するアルミニウム化合物及び／またはマグネシウム化合物からなる製剤の製造法において、結合剤の溶剤として水及び造粒物不溶性有機溶剤の1種または2種以上よりなる混合溶剤で造粒することを特徴とするゲファルナート含有固形製剤の調整法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) ゲファルナート及び (2) 制酸性を有するアルミニウム化合物及び／またはマグネシウム化合物からなる製剤の製造方法において、結合剤の溶剤として水及び造粒物不溶性有機溶剤の一種または二種以上よりなる混合溶剤で造粒することを特徴とするゲファルナート含有固形製剤の調製法。

【請求項2】 アルミニウム化合物及びマグネシウム化合物が、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルまたはハイドロタルサイトである請求項1記載の固形製剤の調製法。

【請求項3】 水及び造粒物不溶性有機溶剤よりなる混合溶剤中の有機溶剤比率が、5～95%W/Wである請求項1記載の固形製剤の調製法。

【請求項4】 造粒物不溶性有機溶剤が、炭素数1～3のアルコール類である請求項3記載の固形製剤の調製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は保油能が高く、その上服用時の舌ざわりが良好なゲファルナート含有固形製剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】従来、制酸性を有するアルミニウム化合物、及びマグネシウム化合物を用いてのゲファルナートの安定な固形製剤技術としては、特公昭60-26093号公報、特公昭56-35643号公報に示されるものがある。これらによれば、ゲファルナートは常温において液状の油であるため、ゲファルナートを含有する顆粒剤、細粒剤等の粒状物を製造するためには、制酸剤を含む賦形剤（乳糖、トウモロコシデンプン等）と結合剤とを用いて目的とする粒状の組成物を製した上で、ゲファルナートを噴霧もしくは添加して上記組成物に吸収させる方法が取られる。

【0003】また最も一般的な顆粒、細粒等の粒状物の製法としては、いわゆる押出し造粒法といわれ、多くの一定サイズの細孔をもったプレートから、造粒組成物を結合剤の水溶液で練合した練合物を適当な力を加えて押し出すことにより細い棒状とし、更に粗砕、篩過することにより一定の粒度範囲の顆粒もしくは細粒等の粒状物を得ることが行われている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながらこの方法により得られた粒状物は、固く密度の高いものが製せられることは否めなかった。その結果として服用時、口内でザラツキがあり、また得られた顆粒、細粒等の粒状物に吸収させたゲファルナートの保油能が十分でない場合があり、病院等でグラシン紙、パラフィン紙等の薬包紙に分包した際に、経時的に分包紙に油がにじみ出し、は

なはだ不都合を生じることがあった。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる問題点を解消するべく鋭意検討した結果、(1) ゲファルナート及び (2) 制酸性を有するアルミニウム化合物及び／またはマグネシウム化合物からなる製剤の製造方法において、結合剤の溶剤として従来使用していた水に加え、造粒物不溶性有機溶剤の一種または二種以上を結合剤の溶剤として添加して造粒することにより、思いがけなくも保油能が向上し保存時経時的にゲファルナートのにじみ出しのない、さらに服用後の舌ざわりが良好なゲファルナート含有固形製剤が得られることを見だし本発明を完成した。

【0006】以下本発明を詳述する。本発明に使用される制酸性を有するアルミニウム化合物及びマグネシウム化合物としては、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミゲル、ハイドロタルサイト等が挙げられる。

【0007】ここで使用する結合剤の溶剤としては、水および造粒物不溶性有機溶剤の一種または二種以上を混合した混合溶剤が挙げられる。造粒物不溶性有機溶剤としては、実質的に造粒物をほとんど溶解しない有機溶剤であれば特に限定されず、アセトン、アルコール類、ケトン類等が例示されるが、製品中の残留溶媒の臭気、安全衛生上の観点より通常メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等炭素数1～3のアルコール類の使用が好ましい。

【0008】また水及び造粒物不溶性有機溶剤の混合溶剤の有機溶剤比率は、目的とする担体としての細粒、顆粒等の粒状物の吸油能と使用する結合剤の結合剤溶剤への溶解性により決定され、有機溶剤比率が高いほど得られた粒状物の吸油能は向上する。通常本発明を実施するための有機溶剤比率は、5～95%W/Wが好ましいが、造粒性等を考慮するとより好ましくは10～60%W/Wである。

【0009】また結合剤としては、一般的に医薬品に使用できるもので、使用する結合剤溶剤に溶解し、溶解時粘性があり結合力を持つものであれば特に限定されず、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が例示できる。

【0010】本発明のゲファルナート含有固形製剤の調製法は、下記に示す方法により実施することができる。アルミニウム化合物及びマグネシウム化合物をその表面のpKa値が9.3以下となる様に、前記引用の二件の先願発明の方法で、単糖類、二糖類、糖アルコール類、合成もしくは天然高分子類等で処理する。処理方法は、例えば単糖類、二糖類、糖アルコール類、合成もしくは天然高分子類等を水、アルコール等の溶媒に溶解し、こ

れをアルミニウム化合物及び／またはマグネシウム化合物に加えた後、乾燥させる。この方法で得られた処理品と、増量剤の所定量を造粒機に投入し、攪拌しながら結合剤を水と造粒物不溶性有機溶剤の一種または二種以上の混合液に溶解して結合剤溶解液としたものを投入して粒状物を得る。この際目的とした粒状物の粒度を得るため、必要に応じて粒状物を粗砕、篩過する。これを乾燥した後、ゲファルナートを吸収させて固形製剤となす。かくして得られたゲファルナート含有固形製剤は保油性に優れ、また服用時口内でのザラツキが少なく良好なものである。

【0011】使用される増量剤は、乳糖、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ等のデンプンおよびその誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セルロース等のセルロース類など一般に医薬品の賦形剤として用いられるものが使用でき、また必要に応じて滑沢剤、崩壊剤、着色剤等を添加できる。

【0012】造粒型式については、一般に医薬品の粒状物の造粒に用いられる押出し成型型、転動型、流動型、攪拌型の造粒機の使用が可能であるが、本発明を達成するためには造粒時粒状物の圧密をさけ、さらには結合剤溶解液添加時スプレー方式を用いると結合液組成が変化する等の問題があるため、混合型の造粒機が好ましく、例えば、高速攪拌型混合造粒機のような槽底面中心より槽内に臨む垂直軸に設けられた水平回転して槽内の原料粉体にうず巻き状の循環流を生成させる攪拌羽根と、槽側面より槽内に臨む水平軸に設けられた垂直回転して前記攪拌羽根との協働により前記原料粉体の造粒を行う造粒羽根とを備えた混合型の造粒装置が適している。

【0013】

【実施例】次に実施例をあげ本発明を説明する。なお各実施例中、部とあるのは全て重量部である。

実施例1

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム乳糖処理品（特公昭56-35643の実施例1に記載の組成物）：312部

トウモロコシデンプン：578部

メチルセルロース：10部

ゲファルナート：100部

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム乳糖処理品は特公昭56-35643の実施例1の方法と同様に乳糖150部に精製水480部を加え加温溶解し、これにメタケイ酸アルミン酸マグネシウム300部を加え均一に混合し、この混合物を乾燥することで得られる。メタケイ酸アルミン酸マグネシウム乳糖処理品312部とトウモロコシデンプン578部を高速攪拌型混合造粒機（株式会社パウレック社製、バーチカルグラニューレータ（登録商標））に投入し攪拌羽根を回転して混合を行いながら、

予め、メチルセルロース10部を水・エチルアルコール・メチルアルコール（276・157・7部）の混合溶剤に溶解した結合剤溶解液を滴下しながら造粒を行い粒状物を得、これを流動型乾燥機を用い80℃で2時間乾燥し、篩過して日局細粒に適合する粒状物を得た。この粒状物900部にゲファルナート100部を均一に混合して、ゲファルナート含有の細粒剤とした。

【0014】対照1として、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム乳糖処理品312部とトウモロコシデンプン578部を万能ミキサー中で混合しながら、予め、水360部にメチルセルロース10部を溶解した結合剤溶解液を滴下しながら練合し、この練合物をバスケット造粒機で0.45mmの孔径スクリーンを押出して成形造粒して粒状物を得、これを流動型乾燥機を用い80℃で2時間乾燥し、フィッツミルで粗砕後、篩過して日局細粒に適合する粒状物を得た。この粒状物900部にゲファルナート100部を均一に混合して、ゲファルナート含有の細粒剤とした。

【0015】（実験1）実施例1、対照1で得られた細粒剤をグラシン紙に分包した後、下記条件で保存して油のにじみ出しを目視観察した。目視観察は次の評価基準に従って評価した。

－：油のにじみ出しが観察されない。

±：グラシン紙への油のにじみ出しがわずかに観察される。

＋：グラシン紙への油のにじみ出しが著しい。

（条件）室温、保存期間14日

（結果）

【表1】

試料	期間	当初	3日	7日	14日
実施例1		－	－	－	－
対照1		－	±	±	＋

【0016】（実験2）実施例1、対照1で得られた細粒剤を男女10名のボランティアに服用してもらい、口内のザラツキの有無と溶解時間を判断してもらった。口内のザラツキの有無の評価は次の評価基準に従って評価した。

－：服用時、口内のザラツキ感が無い。

±：口内のザラツキ感が僅かに感じられる。

＋：ザラツキ感がある。

口内での溶解時間

A：10秒以内

B：20秒以内

C：20秒以上

【表2】

ポ ラテ ソ ィ ア	口内のザラツキ の有無		溶 解 時 間	
	実施例1	対照1	実施例1	対照1
1	—	+	A	C
2	—	—	A	B
3	±	+	A	B
4	—	±	A	A
5	±	+	B	B
6	—	+	A	C
7	±	+	B	C
8	±	±	A	A
9	—	—	A	B
10	±	+	B	C

【0017】実施例2

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムマンニット処理品
(特公昭56-35643の実施例2に記載の組成物): 70部

トウモロコシデンプン : 20部

メチルセルロース : 1部

ゲファルナート : 10部

メタケイ酸アルミン酸マグネシウムマンニット処理品は特公昭56-35643の実施例2に記載の方法でマンニット300部及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム480部を混合し、これに精製水500部を加え混合した後乾燥することで得られる。メタケイ酸アルミン酸マグネシウムマンニット処理品70部とトウモロコシデンプン20部を高速攪拌型混合造粒機(株式会社パウレック社製、バーチカルグラニュレータ(登録商標))に投入し攪拌羽根を回転して混合を行いながら、予め、メチルセルロース1部を水・エチルアルコール(60・40部)の混合溶剤65部に溶解した結合剤溶解液を滴下しながら造粒を行い粒状物を得、これを流動型乾燥機を用い80℃で2時間乾燥し、篩過して日局顆粒剤に適合する粒状物を得た。この粒状物90部にゲファルナート10部を均一に混合して、ゲファルナート含有の顆粒剤とした。対照2として、水・エチルアルコール(60・40部)の混合溶剤の代わりに水を用いた他は、実施例2と同操作を行いゲファルナート含有の顆粒剤とした。

【0018】(実験3)実施例2、対照2で得られた顆粒剤をパラフィン紙に分包した後、下記条件で保存して油のにじみ出しを目視観察した。評価基準は、実験1に従った。

(条件) 室温、保存期間30日

(結果)

【表3】

試料	期間	当初	7日	14日	30日
実施例2		—	—	—	—
対照2		—	—	±	±

10

(実験4) 実施例2、対照2で得られた顆粒剤について日本薬局方崩壊試験法に準じて崩壊試験を行った。(試験液: 第一液)

【表4】

試料	崩壊時間
実施例2	5分
対照2	30分

20

【0019】実施例3

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム乳糖処理品(特公昭56-35643の実施例1に記載の組成物): 312部

トウモロコシデンプン : 578部

メチルセルロース : 10部

ゲファルナート : 100部

30 実施例1と同様の方法で処理したメタケイ酸アルミン酸マグネシウム乳糖処理品312部とトウモロコシデンプン578部を高速攪拌型混合造粒機(株式会社パウレック社製、バーチカルグラニュレータ(登録商標))に投入し攪拌羽根を回転して混合を行いながら、予め、メチルセルロース10部を水・エチルアルコール(40・60部)の混合溶剤440部に溶解した結合剤溶解液を滴下しながら造粒を行い粒状物を得、これを流動型乾燥機を用い80℃で2時間乾燥し、篩過して日局顆粒剤に適合する粒状物を得た。この粒状物900部にゲファルナート100部を均一に混合して、ゲファルナート含有の顆粒剤とした。

【0020】実施例4

水・エチルアルコール(40・60部)の代わりに水・エチルアルコール(90・10部)の混合溶剤を用いた他は、実施例3と同操作を行いゲファルナート含有の顆粒剤とした。対照3として 水・エチルアルコール(40・60部)の代わりに水を用いた他は、実施例3と同操作を行いゲファルナート含有の顆粒剤とした。

50 【0021】(実験5) 実施例3、4および対照3で得られた顆粒剤を葉包紙に分包した後、下記条件で保存し

て油のにじみ出しを目視観察した。評価基準は実験1に従った。

(条件) 室温、保存期間14日

(結果)

【表5】

期間 試料	当初	3日	7日	14日
実施例3	—	—	—	—
実施例4	—	—	—	—
対照 3	—	—	±	+

【0022】(実験6) 実施例3、4および対照3で得られた顆粒剤について日本薬局方崩壊試験法に準じて崩壊試験を行った。(試験液：第一液)

【表6】

試料	崩壊時間
実施例3	2分
実施例4	10分
対照 3	30分